



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/>A61K 7/00, 7/48, 31/195, 31/235, 31/375</p>  | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO98/43597</p> <p>(43) 国際公開日<br/>1998年10月8日(08.10.98)</p>   |
| <p>(21) 国際出願番号<br/>PCT/JP98/01420</p> <p>(22) 国際出願日<br/>1998年3月30日(30.03.98)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平9/95307 1997年3月30日(30.03.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>株式会社 資生堂(SHISEIDO COMPANY, LTD.)(JP/JP)<br/>〒104-8010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および<br/>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>江川麻里子(EGAWA, Mariko)(JP/JP)<br/>坂本哲夫(SAKAMOTO, Tetsuo)(JP/JP)<br/>河野善行(KOHNO, Yoshiyuki)(JP/JP)<br/>〒223-8553 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地<br/>株式会社 資生堂 第一リサーチセンター内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 高野俊彦, 外(TAKANO, Toshihiko et al.)<br/>〒162-0814 東京都新宿区新小川町9丁目10番805号<br/>Tokyo, (JP)</p>   |           | <p>(81) 指定国 KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |
| <p>(54)Title: COMPOSITION FOR EXTERNAL USE FOR PREVENTION OF ENVIRONMENTAL STRESS</p> <p>(54)発明の名称 環境ストレス防止外用組成物</p> <p>(57) Abstract<br/>A composition for external use for prevention of environmental stress, comprising at least one member selected from among sulfo amino acids, metabolic intermediates of the sulfo amino acids, tannin, and vitamin Cs. In this composition, the sulfo amino acid is glutathione and the metabolic intermediates are thiotaurine or hypotaurine. Further, the composition may contain a hydroxy carboxylic acid. The composition is suitable particularly for removing stress having an adverse effect on the skin among stresses created by airborne fine particles.</p> |           |  |

(57)要約

含硫アミノ酸、含硫アミノ酸の代謝中間体、タンニン及びビタミンC類からなる群の成分から選ばれる1種又は2種以上の成分を含む、環境ストレス防止外用組成物である。また、前記含硫アミノ酸がグルタチオンであり、かつ含硫アミノ酸の代謝中間体がチオタウリン又はヒポタウリンである前記の環境ストレス防止外用組成物である。さらに前記の環境ストレス防止外用組成物において、この組成物中にさらにヒドロキシカルボン酸類が配合されている、環境ストレス防止外用組成物である。本発明にかかる環境ストレス防止外用組成物は、空气中に漂う浮遊微粒子によるストレスのうち、特に皮膚に悪影響を与えるストレスを除去するのに適している。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|                 |              |                   |               |
|-----------------|--------------|-------------------|---------------|
| AL アルバニア        | FI フィンランド    | LR リベリア           | SK スロヴァキア     |
| AM アルメニア        | FR フランス      | LS レソト            | SL シエラ・レオネ    |
| AT オーストリア       | GA ガボン       | LT リトアニア          | SN セネガル       |
| AU オーストラリア      | GB 英国        | LU ルクセンブルグ        | SZ スワジランド     |
| AZ アゼルバイジャン     | GD グレナダ      | LV ラトヴィア          | TD チャード       |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア      | MC モナコ            | TG トーゴ        |
| BB バルバドス        | GH ガーナ       | MD モルドヴァ          | TJ タジキスタン     |
| BE ベルギー         | GM ガンビア      | MG マダガスカル         | TM トルクメニスタン   |
| BF ブルキナ・ファソ     | GN ギニア       | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ        |
| BG ブルガリア        | GW ギニア・ビサウ   | 共和国               | TT トリニダッド・トバゴ |
| BJ ベナン          | GR ギリシャ      | ML マリ             | UA ウクライナ      |
| BR ブラジル         | HR クロアチア     | MN モンゴル           | UG ウガンダ       |
| BY ベラルーシ        | HU ハンガリー     | MR モーリタニア         | US 米国         |
| CA カナダ          | ID インドネシア    | MW マラウイ           | UZ ウズベキスタン    |
| CF 中央アフリカ       | IE アイルランド    | MX メキシコ           | VN ヴィエトナム     |
| CG コンゴ          | IL イスラエル     | NE ニジェール          | YU ユーゴスラビア    |
| CH スイス          | IS アイスランド    | NL オランダ           | ZW ジンバブエ      |
| CI コートジボアール     | IT イタリア      | NO ノールウェー         |               |
| CM カメルーン        | JP 日本        | NZ ニュー・ジーランド      |               |
| CN 中国           | KE ケニア       | PL ポーランド          |               |
| CU キューバ         | KG キルギスタン    | PT ポルトガル          |               |
| CY キプロス         | KP 北朝鮮       | RO ルーマニア          |               |
| CZ チェッコ         | KR 韓国        | RU ロシア            |               |
| DE ドイツ          | KZ カザフスタン    | SD スーダン           |               |
| DK デンマーク        | LC セントルシア    | SE スウェーデン         |               |
| EE エストニア        | LI リヒテンシュタイン | SG シンガポール         |               |
| ES スペイン         | LK スリ・ランカ    | SI スロヴェニア         |               |

## 明 細 書

## 環境ストレス防止外用組成物

## 5 技術分野

本発明は、外用組成物に関する技術分野の発明である。より具体的には、浮遊微粒子、特に人為的に発生して空気中に漂う浮遊微粒子に起因する環境ストレスにより、皮膚が受ける種々の悪影響を除去することができる外用組成物に関する発明である。

10

## 背景技術

現代社会において、我々は人為的に発生して空気中に漂う浮遊微粒子に晒される機会が非常に多い。

例えば、オフィス等の人間同士が過密な状態で接触する機会が多い閉鎖された空間においては、喫煙によるタバコの煙による浮遊微粒子に晒される機会が多い。すなわち、オフィス等の人間が過密に集う環境にヘビースモーカーが1人でも居れば、「分煙」や空気清浄機の設置等、何も積極的な措置を採らなければそこに居る人間は直接的にしる間接的にしろ、タバコの煙と高い頻度で接触することになる。

20 また、都市部や主要幹線道路の近くでは、自動車の排気ガスによる浮遊微粒子や、窒素酸化物 ( $\text{NO}_x$ ) に晒される機会が多い。また、この窒素酸化物等によりオゾンが生成し、これがいわゆるナйтスモッグとして問題となっている。さらに、化学工場、火力発電所、休廃止鉱山、産業廃棄物等の近くでは、これらの環境から生じるばい煙や重金属微粒子等の浮遊微粒子に晒される機会が多い。

このような浮遊微粒子に晒される環境においては、この浮遊微粒子と

皮膚との接触により、そこに居る人間に種々のストレスがかかることになる。

- 例えば、タバコの煙は、発ガン、肺気腫等の原因の一つとなる等、人間に対してさまざまな悪影響を与えることが知られているが、その他に
- 5 皮膚にシワを生じさせる等、肌の状態を悪化させることが知られている。

確かに、人間は一面においてはストレスによって適度の緊張感を保っていることもまた事実であるが、上述のような浮遊微粒子によるストレスは「百害あって一利なし」であり、この種のストレスを除去する手段が求められている。

- 10 この種の皮膚状態に悪影響を及ぼす浮遊微粒子によるストレスは、ある意味では人間生活をする上で常に存在するものであるが、上述のオフィスや、工場や幹線道路の周辺等（以下、これらを「ストレス環境」ということもある）においては、特に顕著に存在するものである。

- 例えば、夏の浜辺や冬山等では紫外線量が多くなり、これらの環境に
- 15 おいては「紫外線防止手段」が必要であり、それに対応して「紫外線防止組成物」が作出されているように、上述のストレス環境が現に存在する現代社会においては「環境ストレスから肌を守る手段」を具体的に作出する必要がある。

- 本発明は、空気中に漂う浮遊微粒子による、特に皮膚に悪影響を与え
- 20 るストレス（本発明においては、「環境ストレス」ともいう）を防止して、ストレス環境においても肌を健やかに保つ手段を提供することを、その課題とする。

- この環境ストレスは、例えば、浮遊微粒子と皮膚との接触により惹起される酸化反応等の様々な化学的及び／又は物理的要因によって起こることが推測されるストレスである（さらには浮遊微粒子と接触すること
- 25 自体に起因する不快感による心理的ストレス等の心理的な要因による影

響もあり得る)。いずれにしても、この環境ストレスは、例えば、太陽からの紫外線の長期曝露による皮膚の光老化等のように、ほぼ一義的にその要因が特定できるものではなく、複数の要因が複雑に絡まり合うことによって起きる、皮膚状態に深く関連するストレスであると考えられる。

本発明者は、この課題の解決に向けて鋭意検討を行った。その結果、特定の抗酸化物質に、環境ストレスにより肌上に現れる悪影響を効果的に防御する作用があることを見出し、これらの抗酸化物質を配合した外用組成物（このような外用組成物を、「環境ストレス防止外用組成物」という）を提供することで、環境ストレスから肌を効果的に防御し得ることを見出して、本発明を完成した。

#### 発明の開示

すなわち、本発明は含硫アミノ酸、含硫アミノ酸の代謝中間体、タンニン及びビタミンC類からなる群の成分から選ばれる1種又は2種以上の成分を含む、環境ストレス防止外用組成物（以下、本発明環境ストレス防止外用組成物という）を提供する。

なお、本発明環境ストレス防止外用組成物においては、上記含硫アミノ酸がグルタチオンであり、かつ含硫アミノ酸の代謝中間体がチオタウリン又はヒポタウリンであることが好ましい。

また、本発明環境ストレス防止外用組成物において、この組成物中にさらにヒドロキシカルボン酸類を配合することも可能である。

上述のように、本発明において「環境ストレス」とは、人間関係の複雑化等に伴う精神上的の内因的ストレスとは異なり、上記のオフィスにおけるタバコの煙や工場のばい煙等の浮遊微粒子のように、主に人間文明と共に存在する化学的及び／又は物理的な外因的なストレスの範疇に入

るものである。そして、本発明環境ストレス防止外用組成物は、ストレス環境において、このような環境ストレスによる悪影響から皮膚を防御し、肌を健やかに保つための外用組成物である。

なお、「環境ストレス」を与える原因となる「浮遊微粒子」とは、例えばタバコの煙、自動車の排気ガス（ガソリンエンジンのみではなく、ディーゼルエンジンに起因する排気ガスも含む）、化学工場や火力発電所のばい煙等の、主に人為的な原因（例えば、噴火によるばい煙等の自然現象を原因とするものも含む）により、凡そ大気中（室外、室内を問わない）に少なくとも一定時間浮遊して、人間の皮膚に接触し、何らかの影響を与え得る微粒子のことを意味するものである。よって、二酸化炭素等の、常温で大気中には存在するが、人間の皮膚に接触しても、何らかの影響を与えることのない気体は、この「浮遊微粒子」からは除外されるが、大気中に浮遊して人間の皮膚に接触することによって皮膚に何らかの影響を与え得る、 $\text{NO}_x$  や  $\text{O}_3$  等の汚染物質等の分子自体も「浮遊微粒子」に含まれる。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、タバコの煙の曝露装置の概略図である。

第2図は、各有効成分の角層水分量の減少を抑制する効果を検討した図面である。

第3図は、各有効成分の皮膚上での極微弱発光を抑制する効果を検討した図面である。

#### 発明の実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について説明する。

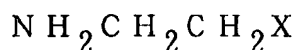
本発明環境ストレス防止外用組成物は、その必須配合成分として、チ

オタウリン、ヒポタウリン、タンニン及び／又はビタミンC類を配合した組成物である。本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合され得る含硫アミノ酸としては、例えばメチオニン、シスチン、システイン、グルタチオン等を挙げることができる。

- 5 これらの含硫アミノ酸の中でもグルタチオンを選択して本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することが好ましい。

また、本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合され得る含硫アミノ酸の代謝中間体としては、例えばホモシステイン、スルフィン酸、システイン酸、チオシステイン、タウリン、ジエンコール酸、シスタチオ  
10 ニン、S-アシルシステイン、ランチオニン、エチオニン等を挙げることができる。

さらに各種のアミノエチル化合物を、上記含硫アミノ酸の代謝中間体として挙げることも可能であり、中でも式



- 15 で表されるアミノエチル化合物において、Xが $-\text{SO}_2\text{SH}$ 、すなわちチオスルホン酸基であるチオタウリンや、同Xが $-\text{SO}_2\text{H}$ 、すなわちスルフィン酸基であるヒポタウリンを、含硫アミノ酸代謝中間体として本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することが好ましい。

- これらのチオタウリン及びヒポタウリンは、共にヒトを含め多くの哺乳  
20 類の主要臓器、例えば心臓、脳、肝臓等に含有されるものである。また、皮膚に対する刺激、痒み、かぶれ等の副作用も報告されておらず、極めて安全性に優れたアミノエチル化合物である。

- なお、チオタウリン及びヒポタウリン共に、システイン等の入手が容易なチオ化合物から通常公知の方法で製造して用いることが可能であり、  
25 市販品を本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することも可能である。

本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合され得るタンニンは、タンニン酸ともいい、広く植物界に分布する多数のフェノール性ヒドロキシル基を有する複雑な構造の芳香族化合物の総称である。タンニンは、通常フラバノール骨格が重合した縮合型タンニン及び芳香族有機酸と糖  
5 がデプシド結合した加水分解型タンニンとに大別されるが本発明環境ストレス防止外用組成物においては、これらのいずれの型のタンニンをも配合することがである。

本発明環境ストレス防止外用組成物に配合され得るタンニンは、その出所も特に限定されず、例えば、茶、没食子、カキ等をその出所として  
10 挙げることができるが、これらの出所に配合可能なタンニンが限定されるものでもない。

上記のタンニンを、通常公知の方法により抽出製造したものを本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することも、市販品を用いることも可能である。

15 本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合され得るビタミンC類は、L-アスコルビン酸をはじめ、アスコルビン酸ナトリウム等のアスコルビン酸塩；L-アスコルビン酸アルキルエステル，L-アスコルビン酸リン酸エステル，L-アスコルビン酸硫酸エステル，L-アスコルビン酸グルコシド等のアスコルビン酸誘導体を挙げることが可能である。

20 さらに具体的には、例えば、上記L-アスコルビン酸アルキルエステルとしては、パルミチン酸L-アスコルビル，イソパルミチン酸L-アスコルビル，ジパルミチン酸L-アスコルビル，ジイソパルミチン酸L-アスコルビル，ステアリン酸L-アスコルビル，イソステアリン酸L-アスコルビル，ジステアリン酸L-アスコルビル，ミリスチン酸L-  
25 アスコルビル，イソミリスチン酸L-アスコルビル，ジミリスチン酸L-アスコルビル，ジイソミリスチン酸L-アスコルビル，2-エチルヘ



キサン酸 L-アスコルビル, ジ 2-エチルヘキサン酸 L-アスコルビル, オレイン酸 L-アスコルビル, ジオレイン酸 L-アスコルビル等を挙げることができる。

また、例えば、上記 L-アスコルビン酸リン酸エステルとしては、L-アスコルビン酸-2-リン酸エステル, L-アスコルビン酸-3-リン酸エステル, DL- $\alpha$ -トコフェロール-2-L-アスコルビン酸リン酸ジエステル等を挙げることができる。

また、例えば、上記の L-アスコルビン酸硫酸エステルとしては、例えば L-アスコルビン酸-2-硫酸エステル, L-アスコルビン酸-3-硫酸エステル等を挙げることができる。

さらに本発明環境ストレス防止外用組成物においては、これらのアスコルビン酸誘導体の塩も配合可能であり、例えば上記アスコルビン酸誘導体のナトリウム塩, カリウム塩, カルシウム塩, マグネシウム塩等のアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩等を挙げることができる。

上記のビタミン C 類は、通常公知の方法により抽出製造したものを本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することも、市販品を配合することも可能である。

このように本発明環境ストレス防止外用組成物中には、必須配合成分として、含硫アミノ酸, 含硫アミノ酸の代謝中間体, タンニン又はビタミン C 類が配合されるが、これらの成分を各々単独で配合することも、2 種以上を適宜組み合わせることも可能である。

本発明環境ストレス防止外用組成物における、上述の必須成分の配合量は、まず含硫アミノ酸又は含硫アミノ酸の代謝中間体は、それぞれ外用組成物全体に対して 0.001 重量%以上, 5.0 重量%以下である。

そして、タンニンは、外用組成物全体に対して 0.0001 重量%以上, 5.0 重量%以下である。

さらに、ビタミンC類は、外用組成物全体に対して0.001重量%以上、10.0重量%以下である。

また、これらの成分を組み合わせて配合する場合には、その具体的な組み合わせに応じて、上記のそれぞれの成分の配合量を参酌して配合量5を選択することができる。

このようにして上記成分を配合した本発明環境ストレス防止外用組成物は、ストレス環境において人間の皮膚が被る悪影響を効率良く除去することができる。さらに、上述の本発明環境ストレス防止外用組成物に、さらにヒドロキシカルボン酸類を配合することにより、ストレス環境における悪影響に対する防御効果を一層向上させることができる。

上述の本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合するヒドロキシカルボン酸類としては、例えばヒドロキシカルボン酸又はそのエステル、ラクトン、塩等を挙げることができる。

具体的には、例えばグリコール酸、ベンジル酸、トロバ酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、イソクエン酸、シトラマル酸、タルトロン酸、酒石酸、グルコン酸、ガラクトン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシイソ酪酸、フェニル乳酸、アトロラクチン酸、グルコノラクトン、ガラクトノラクトン、リボン酸、リボノラクトン、パントイン酸、パントラクトン、パントテイン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、キナ酸、ピルビン酸、フェニルピルビン酸、ピルビン酸メチル、ピルビン酸エチル、ベンゾイルギ酸、ベンゾイルギ酸メチル、ベンゾイルギ酸エチル等を挙げることができる。

これらのヒドロキシカルボン酸類の中でも、特にグリコール酸、乳酸、リンゴ酸又はクエン酸を、本発明においては好適に用いることができる。

25   なお、上記ヒドロキシカルボン酸類は、それぞれを単独で上述の本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することも可能であるが、2種

以上を必要に応じて組み合わせて本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することができる。本発明環境ストレス防止外用組成物における、上記ヒドロキシカルボン酸類の配合量は、上述の含硫アミノ酸等の配合量や組み合わせ等に応じて適宜選択するべきであり、特に限定されるものではないが、概ね外用組成物全体に対して0.001重量%以上、1.0重量%以下である。

「環境ストレスによる皮膚における悪影響の除去」という、本発明の所期の効果を目的とする限り、敢えて他の成分を本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合する必要性はないが、その成分が一般的に奏する効果を本発明環境ストレス防止外用組成物に付与する目的で、かつ本発明の所期の効果を損なわない限り配合することを妨げるものではない。

この意味において、紫外線吸収剤、紫外線遮断剤、保湿剤、ビタミンC類以外のビタミン類、抗炎症剤、タンニンを除く各種の植物抽出物、皮膚賦活剤等を本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合することができる。

また、本発明環境ストレス防止外用組成物は、あらゆる皮膚外用剤（化粧品、医薬品、医薬部外品）としての形態を採ることが可能であり、具体的には、化粧水、乳液、クリーム、軟膏、パック、エアゾル、水-油二層系剤、水-油-粉末三層系剤、美容液、ジェル、ファンデーション、口紅、シャンプー、リンス等に適用することが可能である。

これらの具体的な形態に応じて、種々の基剤成分等、具体的には液体油脂、固体油脂、ロウ類、エステル油、炭化水素油、シリコン樹脂、シリコン、陰イオン性界面活性剤、アニオン系界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、低級アルコール、ステロール類、水溶性高分子、金属イオン封鎖剤、中和剤、pH調整剤、抗菌剤、香料、色素等を、本発明の所期の効果を損なわない範囲

で本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合すること可能である。

これらの基剤成分等は所望する形態に応じた処方に従い、適宜組み合わせる本発明環境ストレス防止外用組成物中に配合される。

本発明環境ストレス防止外用組成物の具体的処方については、後述する実施例において記載する。

### 実施例

以下、本発明を実施例等により、さらに具体的に説明するが、この実施例等により本発明の技術的範囲が限定的に解釈されるべきものではない。

#### 〔試験例〕

##### A. 浮遊微粒子が皮膚状態に及ぼす影響についての試験

タバコの煙や排気ガスに高頻度で曝露されるストレス環境において、浮遊微粒子が皮膚状態に及ぼす影響を皮膚上の現象としてとらえるために、以下の試験を行った。

##### A-1. 角層水分量に対する影響についての試験

第1図に示す浮遊微粒子の曝露装置10を用いて、この曝露装置10における浮遊微粒子の排出口14に、被験者の前腕内側を接近させて、この排出口14から排出されるタバコ（タール24 mg, ニコチン2.4 mg）の煙、又は自動車のエンジンの排気口から採取した排気ガス微粒子に、被験者の皮膚1日10分間、3ヵ月間継続して晒した〔曝露装置10は、三つ首フラスコ11を利用した装置である。すなわち、三つ首フラスコ11の一つの首を空気流入口12として、他の首の一つをタバコの煙等の浮遊微粒子の流入口13として、残りの首を浮遊微粒子の排出口14として用い、浮遊微粒子の流入口13から三つ首フラスコ11内に流入したタバコの煙等の浮遊微粒子を、空気流入口12から流入させた空気

の流れにより、開放された浮遊微粒子の排出口 14 から排出させて、この排出口 14 に接近させた対象物に、タバコの煙等の浮遊微粒子を曝露することができる。】。

そして、上記の 3 ヶ月間継続して、タバコの煙又は排気ガス微粒子を  
5 曝露した場合の角層水分量の変化を、Corneometer<sup>TM</sup> (Courage and Khazaka, Germany) を用いて調べた。

角層水分量は、肌状態を表す指標の一つで、角層中の水分量を特定し得る指標であることが知られている。すなわち、肌荒れを起こしていると、角層中の水分量が少なく、この角層水分量の値が高いほど、肌状態  
10 が良好であることを示している。

上記試験の結果、タバコの煙を曝露した群においては、角層水分量が、約 20 % 以上の減少が認められ、排気ガスを曝露した群においては、角層水分量の、約 10 % 以上の減少が認められ、両曝露群共、明らかに角層水分量が減少し、肌状態の増悪が認められることが明らかになった。  
15 また、タバコの煙又は排気ガスを曝露した群においては、スケーリング等の外見上の肌状態の増悪が認められた。

この試験により、ストレス環境において、皮膚と浮遊微粒子とが、比較的長期間にわたり接触することにより、肌状態に悪影響を与えることが明確になった。上記の試験により、「環境ストレス」が生じている  
20 場合には、①皮膚が浮遊微粒子と高頻度で接触するストレス環境下に晒されていること、②皮膚上に肌荒れ、くすみ、発赤等の外見上の増悪変化や、角層水分量の減少等の何らかの悪影響が認められることが明らかになった。

#### A-2. 皮膚上の酸化反応についての試験

25 本試験においては、ストレス環境下での皮膚上における酸化反応についての検証を行った。

「喫煙者は非喫煙者に比べてしわが多く、肌状態が悪い」という疫学的報告 (Donald P. Kaudunce, MD et al., ; Annals of Internal Medicine; 114:840-844(1991)) と、タバコの煙には多くのラジカルが含有されている (William A. Pryor et al., ; Environmental Health Perspectives; 64: 111-126(1985)) という報告に基づき、ヘビースモーカーがいるオフィスのように、衆人がタバコの煙に接触する機会が極めて多い環境においては、肌上にラジカルによる酸化反応が認められるか否かについての試験を行った。

人間を含めて生体には、「極微弱発光 (Ultraweak chemiluminescence: C L)」という現象が皮膚上において伴うことがあることが知られている。そして、この極微弱発光は、電子の励起状態から基底状態への放射失活過程において発生することが知られている。

また、この極微弱発光の原因となる生体内発光物質として、例えば、一重項酸素、励起炭酸、励起カルボニル等の酸化反応種が知られている。

つまり、この極微弱発光をモニターすることができれば、人間の皮膚において起こっている酸化反応を、的確に特定することができる。

そこで、本試験においては、この原理に基づき、タバコの煙によって人間の皮膚の維持に大切な役割を演じているヒト皮膚線維芽細胞における、上記の極微弱発光の発生の程度を特定し、ストレス環境下における、皮膚上の酸化反応について検証した。

具体的には、35mmシャーレ内でヒト皮膚線維芽細胞 (NB1RGB) を、サブコンフルエントになるまで、培養培地としてMEM培地を用いて、常法により前培養を行った。そして、系の培地を、同じ組成の新たなMEM培地で置換した後、前培養と同じ条件で、ヒト皮膚線維芽細胞の培養を一晩行った。

培養終了後、培地を取り除いてPBS (-) に置換し、シャーレの底

に付着している上記ヒト皮膚線維芽細胞からの極微弱発光を、ケミルミネッセンスディテクター（model CLD-110:東北電子産業株式会社製）で10分間測定し、この間発生した光電子数を電圧に換算して、極微弱発光のブランク値を測定した。

5 次いで、第1図に示す浮遊微粒子の曝露装置を用いて、シャーレ内のヒト皮膚線維芽細胞に、排出口14からのタバコ（タール24mg, ニコチン2.4mg）の煙を90秒間曝露し、曝露30秒後に同様にケミルミネッセンスディテクターで、細胞から発せられる極微弱発光を30分間にわたり測定した。

10 この結果、タバコの煙と接触させない対照群においては、極微弱発光は殆ど認められなかったが、タバコの煙と接触させた群においては、通常より多くの極微弱発光が認められた。この事実は、本発明者がはじめて見出した事実である。

15 なお、上記試験において用いた第1図の浮遊微粒子の曝露装置を、タバコの代わりに、自動車のエンジンの排気口から採取した排気ガス微粒子を通じて、上記と同様の試験を行ったところ、上記のタバコの煙と同様に、ヒト皮膚線維芽細胞において通常より多くの極微弱発光が認められ、過剰の酸化反応が進行することが認められた。

## 20 B. 環境ストレスの抑止試験

### B-1. 角層水分量の減少の抑止試験

ヒトの前腕内側部に、1)  $\alpha$ -トコフェロール, 2)  $\beta$ -カロテン, 3) チオタウリン（相互薬工株式会社製）, 4) ヒポタウリン（相互薬工株式会社製）, 5) グルタチオン, 6) タンニン, 7) ビタミンC誘導体〔L-アスコルビン酸リン酸エステル（マグネシウム）〕, 8) チオタウリン+リンゴ酸, 9) ヒポタウリン+リンゴ酸, 10) グルタチオン+リンゴ酸の各々

25

の 1. 0 重量% 水溶液（リンゴ酸を組み合わせる場合は、リンゴ酸も抗酸化剤と同様に 1. 0 重量% 含まれている）を塗布して、各々について、角層水分量のブランク値を測定した。なお対照としては「薬剤無塗布群」と、タバコの煙も排気ガスも曝露しない「非曝露群」を用いた。

- 5     次いで、上記の第 1 図に示したタバコの煙の曝露装置を用いて、タバコの煙又は排気ガスを、上記の成分を塗布したヒトの前腕内側に、3 ヶ月間にわたり、1 日 1 0 分間曝露し、その部分の角層水分量を検討した。

この結果を第 2 図に示す。

- この第 2 図により、本来は、タバコの煙又は排気ガスの曝露によって  
10   増悪する肌状態が、特定の抗酸化剤、具体的には、3)チオタウリン（相互薬工株式会社製）、4)ヒポタウリン（相互薬工株式会社製）、5)グルタチオン、6)タンニン、7)ビタミンC誘導体〔L-アスコルビン酸リン酸エステル（マグネシウム）〕により、効果的に防止されることが明らかになった。

- 15   なお、1)  $\alpha$ -トコフェロール、2)  $\beta$ -カロテンは、本来抗酸化作用が非常に強い物質であることが知られているが、それにもかかわらず、タバコの煙又は排気ガスの曝露による肌状態の増悪は殆ど抑制することができないことが明らかになった。

- また、これらの抗酸化剤に加えてヒドロキシカルボン酸を配合することにより、一層この角層水分量の減少の抑止効果が向上することが明らかになった。  
20

このようにして、特定の抗酸化剤が、環境ストレスの抑止に非常に有効であることが明らかになった。

## 25   B - 2. 酸化抑制試験

ヒトの前腕内側部に、①チオタウリン（相互薬工株式会社製）、②ヒ



ポタウリン（相互薬工株式会社製），③グルタチオン，④タンニン及び  
⑤ビタミンC誘導体〔L-アスコルビン酸リン酸エステル（マグネシウム塩）〕の各々の1.0重量%水溶液を塗布して、各々について、その  
試料室をヒトの腕用に改造したケミルミネッセンスアナライザー（model  
5 0X-7: 東北電子産業株式会社製）で10分間測定し、これらの極微弱発  
光のブランク値を測定した。なお対照としては、 $\alpha$ -トコフェロールの  
1.0重量%溶液を用いた。

次いで、上記の皮膚の角層水分量を指標とする、環境ストレス抑止試  
験と同様に、第1図の浮遊微粒子の曝露装置に前腕内側を装置に接近さ  
10 せて、タバコの煙を、上記の成分を塗布したヒトの前腕内側に90秒間  
接触させ、接触後60秒後にその曝露部分の極微弱発光を30分間上記  
と同様に測定した。

その結果を第3図に示す。第3図において、縦軸は極微弱発光の強度  
〔無塗布のブランク値を100とした場合の相対値（%）〕を表し、横  
15 軸は試験を行った本発明環境ストレス防止外用組成物の各必須配合成分  
を表す。なお、この必須配合成分のうち、ビタミンC誘導体とは、上記  
L-アスコルビン酸リン酸エステル（マグネシウム塩）を示す。

この結果より、本発明環境ストレス防止外用組成物における各必須配  
合成分は、皮膚上の極微弱発光を有意に減少させることが明らかになっ  
20 た。すなわち、上記の各成分は、皮膚上における酸化反応を効果的に抑  
制することが明らかになった。

特に、グルタチオン及びチオタウリンの極微弱発光の減少が著しく、  
その有用性が示唆された。

このように、ストレス環境において、浮遊微粒子との接触によって発  
25 生し、少なくとも皮膚老化等の悪影響を及ぼすであろう、肌上の酸化反  
応を、特定の抗酸化剤によって抑制することができることが明らかにな

った。

ただし、この酸化抑制試験と、上述の角層水分量における検討の結果とは、必ずしも合致していない。例えば、この酸化抑制試験においては、余り顕著な抗酸化効果を示さなかった、タンニンやビタミンC類においても、環境ストレスによる現実の悪影響の抑制の度合いを直接的に示す、角層水分量についての試験においては好結果を示していた。

また、本酸化抑制試験の対照として用いた、 $\alpha$ -トコフェロールそれ自体は、本試験で試験品として用いた他の抗酸化剤と同等か、それ以上の優れた抗酸化剤として知られているにもかかわらず、皮膚上における酸化反応を効果的に抑制し得なかった。

以下、本発明環境ストレス防止外用組成物の処方例を実施例として記載する。なお、これらの本発明環境ストレス防止外用組成物に対して、上記試験と同じ試験をしたところ、全ての外用組成物において、肌状態の増悪（角層水分量の増加）が有意に抑制されていた。

# 15 〔実施例1〕 化粧水

（配合成分）

配合量

（外用組成物全体に対する重量％，以下同様）

|    |                  |        |
|----|------------------|--------|
|    | （1）酢酸トコフェロール     | 0. 0 1 |
|    | （2）グリセリン         | 4. 0   |
| 20 | （3）1，3-ブチレングリコール | 4. 0   |
|    | （4）チオタウリン        | 0. 1   |
|    | （5）エタノール         | 7. 0   |
|    | （6）ポリオキシエチレン（18） |        |
|    | オレイルアルコールエーテル    | 0. 5   |
| 25 | （7）メチルパラベン       | 0. 2   |
|    | （8）クエン酸          | 0. 0 5 |

|               |        |
|---------------|--------|
| (9) クエン酸ナトリウム | 0. 1   |
| (10) 香料       | 0. 0 5 |
| (11) 精製水      | 残 余    |

## &lt; 製法 &gt;

- 5 精製水に、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、1, 3-ブチレングリコールを溶解した（水相）。これとは別にエタノール、ポリオキシエチレン（18）オレイルアルコールエーテル、酢酸トコフェロール、香料、メチルパラベンを溶解し、これを前記水相に加えて可溶化し、濾過して、上記化粧水を得た。

## 10 〔実施例 2〕 クリーム

| (配合成分)                     |              | 配合量    |
|----------------------------|--------------|--------|
| (1) セトステアリルアルコール           |              | 3. 5   |
| (2) スクワラン                  |              | 40. 0  |
| (3) ミツロウ                   |              | 3. 0   |
| 15 (4) 還元ラノリン              |              | 5. 0   |
| (5) エチルパラベン                |              | 0. 3   |
| (6) ポリオキシエチレン（20）ソルビタン     |              |        |
|                            | モノパルミチン酸エステル | 2. 0   |
| (7) ステアリン酸モノグリセリド          |              | 2. 0   |
| 20 (8) N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム |              | 0. 5   |
| (9) 2-ヒドロキシー-4-メトキシベンゾフェノン |              | 1. 0   |
| (10) チオタウリン                |              | 0. 1   |
| (11) 香料                    |              | 0. 0 5 |
| (12) 1, 3-ブチレングリコール        |              | 5. 0   |
| 25 (13) 精製水                |              | 残 余    |

## &lt; 製法 &gt;

(1) ~ (10) を加熱溶解し、70℃に加温した(11) ~ (13) に攪拌しながら添加した。これをホモミキサー処理を施し乳化粒子を細かくした後、攪拌しながら急冷し、上記のクリームを得た。

〔実施例3〕 乳液

|    |                              |       |
|----|------------------------------|-------|
| 5  | (配合成分)                       | 配合量   |
|    | (1) ステアリン酸                   | 1. 5  |
|    | (2) セチルアルコール                 | 0. 5  |
|    | (3) ミツロウ                     | 2. 0  |
|    | (4) ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル | 1. 0  |
| 10 | (5) メトキシケイ皮酸オクチル             | 2. 0  |
|    | (6) チオタウリン                   | 0. 1  |
|    | (7) トリエタノールアミン               | 0. 75 |
|    | (8) グリセリン                    | 7. 0  |
|    | (9) エチルパラベン                  | 0. 3  |
| 15 | (10) 香料                      | 0. 03 |
|    | (11) 精製水                     | 残 余   |

<製法>

精製水にチオタウリン、グリセリン、トリエタノールアミンを加えて70℃に保った(水相)。また、他の成分を混合して、加熱溶解して70℃に保った(油相)。水相に油相を添加して予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した。その後、攪拌しながら急冷して、上記の乳液を得た。

〔実施例4〕 フォームパック

|    |                    |      |
|----|--------------------|------|
|    | (配合成分)             | 配合量  |
| 25 | (1) チオタウリン         | 0. 1 |
|    | (2) 1, 3-ブチレングリコール | 5. 0 |

|    |                           |        |
|----|---------------------------|--------|
|    | (3) グリセリン                 | 7. 0   |
|    | (4) メチルパラベン               | 0. 1   |
|    | (5) 水酸化カリウム               | 0. 1 5 |
|    | (6) ステアリン酸                | 0. 5   |
| 5  | (7) ミリスチン酸                | 1. 0   |
|    | (8) バチルアルコール              | 1. 5   |
|    | (9) ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 | 3. 0   |
|    | (10) 香料                   | 0. 0 5 |
|    | (11) 液化石油ガス               | 6. 0   |
| 10 | (12) ジメチルエーテル             | 3. 0   |
|    | (13) 精製水                  | 残 余    |

< 製法 >

(13) に (1) ~ (5) を加えて 70℃ で加熱溶解し、その中に (6) ~ (10) を 75℃ に加熱攪拌したものを加え、十分に攪拌した後冷却した。これを容器に充填し、最後に (11) (12) を噴射剤として充填し、上記のフォームパックを得た。

〔実施例 5〕 軟膏

| (配合成分)                         | 配合量    |
|--------------------------------|--------|
| (1) チオタウリン                     | 0. 1   |
| 20 (2) 酢酸トコフェロール               | 1. 0   |
| (3) ステアリルアルコール                 | 1 8. 0 |
| (4) モクロウ                       | 2 0. 0 |
| (5) ポリオキシエチレン (20) モノオレイン酸エステル | 0. 2 5 |
| (6) グリセリンモノステアリン酸エステル          | 0. 3   |
| 25 (7) ワセリン                    | 4 0. 0 |
| (8) 精製水                        | 残 余    |

## &lt; 製法 &gt;

精製水に、チオタウチンを加えて溶解し、70℃に保った（水相）。  
残りの成分を70℃で混合溶解した（油相）。前記水相にこの油相を加え、ホモミキサーで均一に乳化後、冷却して、上記軟膏を得た。

## 5      [実施例6]      パウダリーファンデーション

(配合成分)

配合量

(粉体)

|    |               |      |
|----|---------------|------|
|    | (1) タルク       | 20.3 |
|    | (2) マイカ       | 35.0 |
| 10 | (3) カオリン      | 5.0  |
|    | (4) 二酸化チタン    | 10.0 |
|    | (5) 雲母チタン     | 3.0  |
|    | (6) ステアリン酸亜鉛  | 1.0  |
|    | (7) ベンガラ      | 1.0  |
| 15 | (8) 黄酸化鉄      | 3.0  |
|    | (9) 黒酸化鉄      | 10.2 |
|    | (10) ナイロンパウダー | 10.0 |

(結合剤)

|    |                          |     |
|----|--------------------------|-----|
|    | (11) スクワラン               | 6.0 |
| 20 | (12) 酢酸ラノリン              | 1.0 |
|    | (13) ミリスチン酸オクチルドデシル      | 2.0 |
|    | (14) ジイソオクタン酸ネオペンチルアルコール | 2.0 |
|    | (15) モノオレイン酸ソルビタン        | 0.5 |

(その他)

|    |                 |     |
|----|-----------------|-----|
| 25 | (16) チオタウリン     | 0.1 |
|    | (17) 防腐剤, 酸化防止剤 | 適量  |

## (18) 香料

適 量

## &lt; 製 法 &gt;

上記パウダリーファンデーションは、常法によって調製した。

## 5 産業上の利用可能性

以上のように、本発明にかかる環境ストレス防止外用組成物は、空気中に漂う浮遊微粒子によるストレスのうち、特に皮膚に悪影響を与えるストレスを除去するのに適している。

10

15

20

25

## 請求の範囲

1. 含硫アミノ酸、含硫アミノ酸の代謝中間体、タンニン及びビタミンC類からなる群の成分から選ばれる1種又は2種以上の成分を含む、  
5 環境ストレス防止外用組成物。
2. 含硫アミノ酸がグルタチオンであり、かつ含硫アミノ酸の代謝中間体がチオタウリン又はヒポタウリンである、請求の範囲第1項記載の環境ストレス防止外用組成物。
3. 請求の範囲第1項又は請求の範囲第2項記載の環境ストレス防止  
10 外用組成物において、この組成物中にさらにヒドロキシカルボン酸類が配合されている、環境ストレス防止外用組成物。

15

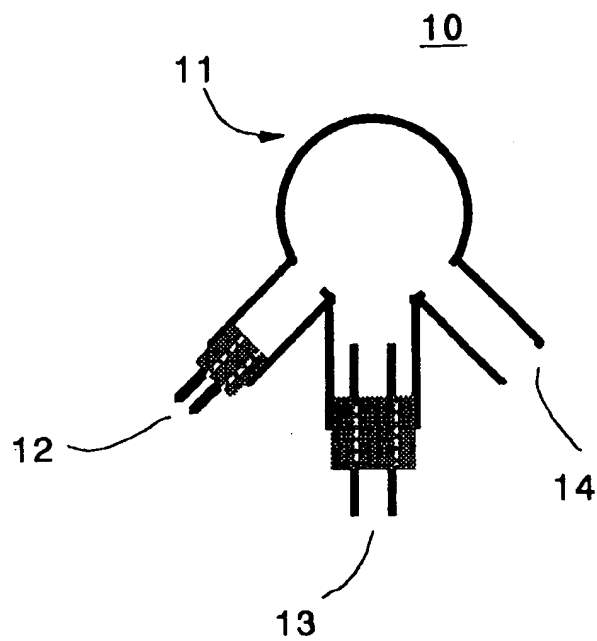
20

25



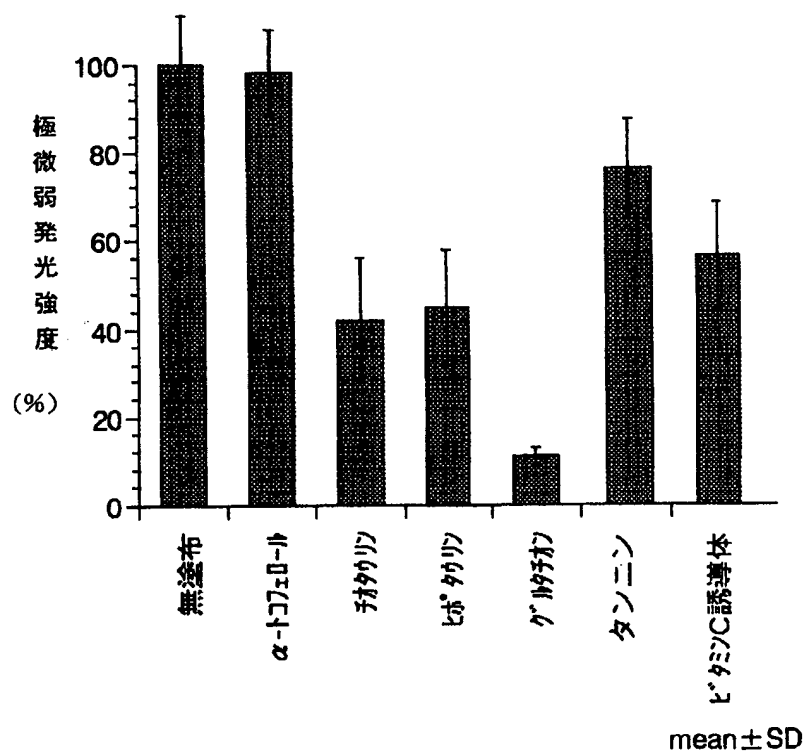
1/3

第 1 図



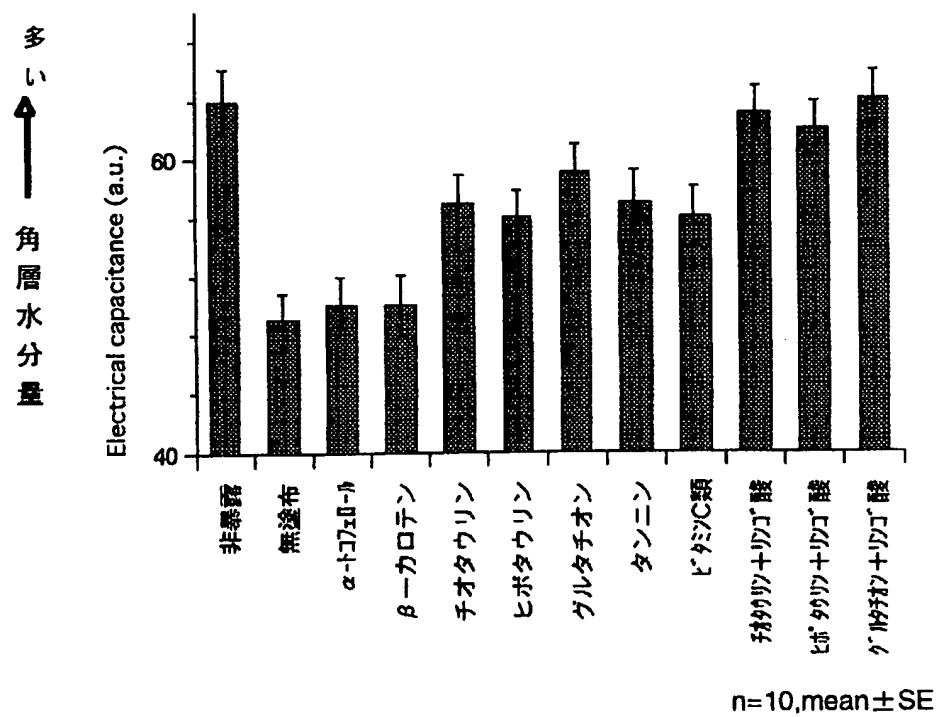
2/3

第 2 図



3/3

第3図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01420

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K7/00, 48, 31/195, 235, 375

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K7/00, 48, 31/195, 235, 375

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X<br>Y    | JP, 9-20633, A (Noevir Co., Ltd.),<br>January 21, 1997 (21. 01. 97),<br>Full text (Family: none)  | 1<br>3                |
| X         | JP, 7-97322, A (Shiseido Co., Ltd.),<br>April 11, 1995 (11. 04. 95),<br>Full text (Family: none)  | 1, 3                  |
| X<br>Y    | JP, 8-99820, A (Kose Corp.),<br>April 16, 1996 (16. 04. 96),<br>Full text (Family: none)  | 1<br>3                |
| X<br>Y    | JP, 6-80964, A (Sogo Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>March 22, 1994 (22. 03. 94),<br>Full text & DE, 4244090, A & AU, 9230452, A<br>& FR, 2689396, A & ES, 2051650, A<br>& US, 5601806, A | 1, 2<br>3             |
| X<br>Y    | Fragrance Journal, 1993, 21(11), p.43-48, 59-64,<br>65-69, 80-83  | 1, 2<br>3             |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
June 8, 1998 (08. 06. 98)Date of mailing of the international search report  
June 16, 1998 (16. 06. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP98/01420****C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y         | Fragrance Journal, 1994, 22(12), p.25-29, 30-37, 38-42, 43-45                      | 3                     |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>8</sup> A 61 K 7/00, 48, 31/195, 235, 375

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>8</sup> A 61 K 7/00, 48, 31/195, 235, 375

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                       | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X<br>Y          | J P, 9-20633, A (株式会社ノエビア), 21. 1月. 1<br>997 (21. 01. 97), 全文 (ファミリーなし) | 1<br>3           |
| X               | J P, 7-97322, A (株式会社資生堂), 11, 4月. 19<br>95 (11. 04. 95), 全文 (ファミリーなし)  | 1, 3             |
| X<br>Y          | J P, 8-99820, A (株式会社コーセー), 16. 4月. 1<br>996 (16. 04. 96), 全文 (ファミリーなし) | 1<br>3           |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
08. 06. 98

国際調査報告の発送日  
16.06.98

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
富永 保  
電話番号 03-3581-1101 内線 3454

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X<br>Y                | J P, 6-80964, A (相互薬工株式会社), 22. 3月. 1<br>994 (22. 03. 94), 全文&DE, 4244090, A&<br>AU, 9230452, A&FR, 2689396, A&ES, 2<br>051650, A&US, 5601806, A | 1, 2<br>3        |
| X<br>Y                | Fragrance Journal, 1993, 21(11), p. 43-48, 59-64, 65-69, 80-83   | 1, 2<br>3        |
| Y                     | Fragrance Journal, 1994, 22(12), p. 25-29, 30-37, 38-42, 43-45   | 3                |